

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-515435

(P2002-515435A)

(43) 公表日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06		A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
31/13		31/13	4 C 0 8 6
31/133		31/133	4 C 2 0 6
31/15		31/15	
31/343		31/343	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-549258(P2000-549258)  
 (86) (22) 出願日 平成11年5月10日 (1999.5.10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年10月27日 (2000.10.27)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 1 0 0 9 2  
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 5 9 5 9 3  
 (87) 国際公開日 平成11年11月25日 (1999.11.25)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 8 6 , 2 6 8  
 (32) 優先日 平成10年5月21日 (1998.5.21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
 ELI LILLY AND COMPAN  
 NY  
 アメリカ合衆国46285インディアナ州 イ  
 ンディアナポリス市、リリー・コーポレイ  
 ト・センター  
 (72) 発明者 デイビッド・マイケルソン  
 アメリカ合衆国46032インディアナ州カー  
 メル、クレイ・スプリング・ドライブ1264  
 番  
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鬱病処置のための組合せ治療

## (57) 【要約】

本発明により、鬱病を患う患者と処置する方法であつて、該患者に5-HT<sub>2</sub>受容体アンタゴニストである第1成分の有効量を、セロトニン再取り込み阻害剤である第2成分の有効量とを組合せて投与し、性的不全、及び／または、胃腸における副作用の改善が認められる方法が提供される。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 鬱病を患う患者を処置する方法であって、該患者に、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストである第1成分の有効量を、セロトニン再取り込み阻害剤である第2成分の有効量と組合せて投与することを含む方法。

【請求項2】 第1成分がザトセトロン、オランザピン、オンダンセトロン、グラニセトロン、ベメセトロン、トロピセトロン、FK1052、YM-060、及び、MDL72222からなる群より選択され、第2成分がフルオキセチン、ベンラファキシン、シタロプラム、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、ミルナシプラン、及び、デュロキセチンからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 第1成分がザトセトロンである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 第2成分がフルオキセチンである、請求項1に記載の方法。

【請求項5】 鬱病を患う患者を処置する方法であって、該患者にザトセトロンである第1成分の有効量を、フルオキセチンである第2成分の有効量と組合せて投与することを含む方法。

【請求項6】 第2成分に関連する性的不全が改善される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 第2成分に関連する胃腸における副作用を弱める、請求項5に記載の方法。

【請求項8】 胃腸への副作用が悪心、または、嘔吐である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストである第1成分、及び、セロトニン再取り込み阻害剤である第2成分を含む医薬的組成物。

【請求項10】 ザトセトロンである第1成分を、フルオキセチン、ベンラファキシン、シタロプラム、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、ミルナシプラン、及び、デュロキセチンからなる群から選択される第2成分と組合せて含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】 経口投与に適合された、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】 第1成分がザトセトロンである請求項9に記載の組成物。

【請求項13】 第2成分がフルオキセチンである請求項12に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

多くの型がある鬱病が、最近、以前よりも一般社会でより認識できるものとなってきた。現在では、極度に有害で、人口の驚くほど大きな部分を悩ます疾患として認識される。自殺が鬱病の最も極端な症状であるが、それほどひどくは患っていない無数の人々は精神的苦痛、及び、部分的、または、完全な無用感を持って生き、彼等の苦痛により家族をも苦しめる。セロトニン再取り込み阻害剤(SRI)であるフルオキセチンの導入は、鬱病の処置におけるブレイクスルーであり、鬱病は10年前よりも診断、及び、処置される見込みがある。

## 【0002】

鬱病はしばしば他の疾病、及び、病気に関連しているか、または、そのような他の病気によって引き起こされる。例えば、パーキンソン病、HIV、アルツハイマー病、及び、蛋白同化ステロイドの濫用と関連している。鬱病はまた、いずれかの物質の濫用とも関連しているかもしれない、または、脳傷害、精神遅滞、若しくは、発作による、若しくは、それと一緒に起こる行動障害と関連しているかもしれない。

## 【0003】

セロトニン再取り込み阻害剤と時に関連する副作用が胃腸系にかかわり、その症状はしばしば、悪心、及び、時々嘔吐として現れる。セロトニン再取り込み阻害剤と関連するさらなる困った副作用は、性的不全である。このような性的不全は、34%にも上ると見積もられている(F.M.Jacobson, J.Clin.Psychiatry, 53, 119(1992年)参照)。これらの副作用は、しばしば、患者の症状のいずれかの明白な改善が認識されるのに十分な長さのSRI治療を患者が続けないほどに、患者を意気消沈させる結果となる。

## 【0004】

本発明の補助的治療の有用性は、上述の胃腸における副作用の減少、及び／または、セロトニン再取り込み阻害剤の投与と関連していることが知られる性的不全の改善である。このような胃腸における副作用の減少、及び／または、性的不全の改善がSRI治療の患者のコンプライアンスを増加させ、結局、生活様式の

改善にもつながる。

【0005】

本発明は、鬱病を患う患者を処置する方法であって、該患者に有効量の5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストである第1成分を、有効量のセロトニン再取り込み阻害剤である第2成分と組合せて投与することを含む方法を提供する。

【0006】

本発明はさらに、不安疾患、月経前症候群(PMS)、及び、神経性無食欲症を患う患者を処置する方法であって、該患者に有効量の5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストである第1成分を、有効量のセロトニン再取り込み阻害剤である第2成分と組合せて投与することを含む方法を提供する。

【0007】

本発明はまた、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストである第1成分、及び、セロトニン再取り込み阻害剤である第2成分を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

上記本発明の補助的治療は、胃腸における副作用の減少、及び／または、性的不全の改善につながった。従って、処置に伴い胃腸における副作用の減少、または、性的不全の改善が観察される鬱病のセロトニン再取り込み阻害剤による処置の利益を本発明は提供し、患者に著しい、予期されない恩恵を与える。

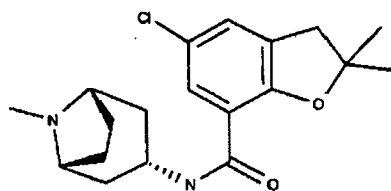
【0009】

化合物

第1成分は、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストとして機能する化合物である。5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは、これらに限定されるわけではないが、次の化合物を含む：

以下の構造：

【化1】



を有するザトセトロン(zatosetron)、エンド-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-1-イル)-7-ベンゾフランカルボキシアミド。1996年10月8日に発行された米国特許第5,563,148号(該特許は、本明細書の一部を構成する)は、ザトセトロンの製造法を開示する；その製造法が1993年7月20日に発行された米国特許第5,229,382号(該特許は、本明細書の一部を構成する)に開示されるオランザピン。さらに、オندانセトロン；グラニセトロン；ベメセトロン(bemesetron)；トロピセトロン；FK1052；YM-060；及び、MDL72222が、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストに含まれる。さらに、本発明の範囲に含まれる5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストのさらなる例については、1997年7月2日に公開された欧州特許第0781561号、及び、1992年1月9日に公開されたWO92/00103号を参照せよ。該特許は、本明細書の一部を構成する。

#### 【0010】

第2成分はセロトニン再取り込み阻害剤として機能する化合物である。この効用に関しての化合物の活性の測定法は、現在では標準的な薬理学分析である(Wongら、Neuropsychopharmacology, 8, 337~344(1993年))。上で論じたものを含む多くの化合物がこのような活性を有し、そして、将来さらにより多くのものが同定されることが確かである。本発明の実施においては、上記のWongらにより記載されるプロトコルにおいて、約1000 nM、または、それより少ない50%の有効濃度を示す再取り込み阻害剤が含まれることが意図される。セロトニン再取り込み阻害剤は、これらに限定されるわけではないが、以下のものを含む：

フルオキセチン、N-メチル-3-(p-トリフルオロメチルフェノキシ)-3-フェニルプロピルアミンは、塩酸塩形態で市販され、2つのエナンチオマーのラセミ混合物である。米国特許第4,314,081号は、この化合物についての初期の文献である。Robertsonら(J. Med. Chem. 31, 1412(1988年))は、フルオキセチンのR、及び、Sエナンチオマーの分離について教示し、及び、そのセロトニン再取り込み阻害剤としての活性が互いに似ていることを示した。この文献の「フルオキセチン」という単語は、いずれの酸付加塩、または、遊離塩基を意味し、そして、ラセミ混合物、または、そのいずれのR、及び、Sエナンチオマーを含む；

デュロキセチン(duloxetine)、N-メチル-3-(1-ナフタレニルオキシ)-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、通常、塩酸塩、及び、(+)エナンチオマーとして投与される。その高い有効性を示す米国特許第4,956,388号により、最初に教示された。本明細書中の「デュロキセチン」という単語は、この分子のいずれの酸付加塩、または、遊離塩基をも意味するのに用いられる；

ベンラファキシンは、文献において公知であり、その合成方法、並びに、セロトニン、及び、ノルエピネフリン再取り込みの阻害剤としての活性は、米国特許第4,761,501号に教示される。該特許では、ベンラファキシンは化合物Aとして同定される；

ミルナシプラン(N,N-ジエチル-2-アミノメチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキシアミド)は、その実施例4においてミルナシプランが製造される米国特許第4,478,836号に教示される。該特許は、その化合物を抗鬱剤として説明する。Moretら(Neuropharmacology 24,1211~19(1985年))は、セロトニン、及び、ノルエピネフリン再取り込みの阻害剤としての、その薬理学活性を記載する；

シタロプラム、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフランカルボニトリルは、米国特許第4,136,193号にセロトニン再取り込み阻害剤として開示される。その薬理は、Christensenら(Eur.J.Pharmacol. 41,153(1977年))に開示され、その鬱病における臨床での有効性の報告は、Dufourら(Int.Clin.Psychopharmacol. 2,225(1987年))、及び、Timmermanら(同書、239)に見られる；

フルボキサミン、5-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-1-ペンタノン O-(2-アミノエチル)オキシムは、米国特許第4,085,225号に教示される。この薬物の科学的文献は、Claassenら(Brit.J.Pharmacol. 60,505(1977年))、De Wildeら(J.Affective Disord. 4,249(1982年))、及び、Benfieldら(Drugs 32,313(1986年))に公開される；

パロキセチン、トランス-( $\pm$ )-3-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イロキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジンは、米国特許第3,912,743号、及び、第4,007,196号で見つけることができる。この薬物活性についての報告

は、LassenのEur.J.Pharmacol. 47,351(1978年)、HassanらのBrit.J.Clin.Pharmacol. 19,705(1985年)、LaursenらのActa Psychiat.Scand. 71,249(1985年)、及び、BattegayらのNeuropsychobiology 13,31(1985年)に見られる；並びに、

セルトラリン、(1S-シス)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフチルアミン塩酸塩は、抗鬱剤として市販されるセロトニン再取り込み阻害剤である。米国特許第4,536,518号に開示される。

#### 【0011】

本発明で用いられる化合物と関連して上に挙げられた全ての米国特許は、本明細書の一部を構成する。本発明で用いる、上述の全ての5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、及び、セロトニン再取り込み阻害剤が、公知の技術、及び、方法を用いて当業者により容易に製造されることが理解される。

#### 【0012】

第1成分として単一の5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの使用が好ましいが、必要であるか、または、所望の場合、2つ、若しくは、それより多くの5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの組合せを第1成分として使用し得ることが理解される。同様に、第2成分として単一のセロトニン再取り込み阻害剤の使用が好ましいが、必要であるか、または、所望の場合、2つ、若しくは、それより多くのセロトニン再取り込み阻害剤の組合せを第2成分として使用し得る。

#### 【0013】

全ての第1成分、及び、第2成分の組合せが有用で、貴重であるが、以下のような、特定の組合せが特に価値があり、好ましい：

ザトセトテロン／フルオキセチン

ザトセトテロン／ベンラファキシン

ザトセトテロン／シタロプラム

ザトセトテロン／フルボキサミン

ザトセトテロン／パロキセチン

ザトセトテロン／セルトラリン

ザトセトテロン／ミルナシプラ

ザトセトテロン／デュロキセチン



オンダンセトロン／フルオキセチン

グラニセトロン／フルオキセチン。

一般に、第1成分としてザトセトテロンを用いる組合せ、及び、処置方法が好ましい。さらに、第2成分としてフルオキセチン、または、デュロキセチンを用いる組合せ、及び、処置方法が好ましい。特に好ましいのは、第1成分としてザトセトテロン、そして、第2成分としてフルオキセチンを用いる組合せ、及び、処置方法である。

#### 【0014】

当業者には、本発明で用いられるほとんど、または、全ての化合物が塩を形成でき、そして、塩形体の方が遊離塩基よりもしばしば容易に結晶化、及び、精製できるので、医薬物の塩形体が一般に用いられることが理解される。全ての場合、上記の医薬物の塩としての使用が、発明の詳細な説明において企図され、そして、全ての化合物の医薬的に許容される塩がその名称中に含まれる。

#### 【0015】

本発明で用いられる化合物の多くがアミンであるので、多数の無機酸、及び、有機酸のいずれとも反応し、医薬的に許容される酸付加塩を形成する。本発明の化合物の遊離アミンのいくつかは、室温で典型的には油状物であるので、遊離アミンを、室温でごく普通には固体であるその医薬的に許容される酸付加塩に、扱い、及び、投与を容易にするために転換することが好ましい。このような塩を形成するのに一般に採用される酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、及び、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、*p*-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸等の有機酸である。従って、このような医薬的に許容される塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸

塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩等である。好ましい医薬的に許容される塩は、塩酸、シュウ酸、または、フマル酸と形成されるものである。

#### 【0016】

本方法の補助的治療により処置される好ましい病理学的症状には、鬱病、病的飢餓、強迫神経症、月経前不快疾患、不安症、及び、肥満が含まれる。好ましくはデュロキセチン、また、ベンラファキシン、及び、ミルナシプランを含む組合せに特異的な、その他の症状は尿失禁である。鬱病のあらゆる変形が、補助的治療、及び、組成物による処置の特に好ましい標的である。

#### 【0017】

不安症、及び、それに頻繁に伴う恐慌性障害を、本発明の化合物と関連して特に挙げることができる。その実体は、American Psychiatric Associationにより公表されるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disordersに細かく説明され、不安症はカテゴリー300.02に分類される。

#### 【0018】

強迫神経症は、非常に多様な程度、及び、症状で現れ、一般に患者の制御不能な、不必要で、儀式的な行動を行う強い衝動と関連している。いずれかの合理的な必要、または、理論的根拠を超えた獲得する、命令する、洗い清める等の行動が、この疾病の外面的な特性である。ひどく悩まされている患者は、疾病により要求される儀式を行う以外のことをすることができないかも知れない。フルオキセチンは米国、及び、他の国々で強迫神経症の処置用に是認されており、効果があることが知られている。

#### 【0019】

肥満は、米国民によくある症状である。フルオキセチンが、肥満した患者の体重を減らさせることを可能にし、それにより患者の循環系、及び、心臓の状態に

利益をもたらし、また、一般的な安寧、及び、行動力をもたらす。

### 【0020】

尿失禁は、その根本的な原因が括約筋が制御できなくなっていることによるか、または、膀胱筋の過度の活動であるかによって、通常、ストレス性、または、衝動性の失禁に分類される。デュロキセチンは両方の型の失禁、または、両方の型を一度に制御するので、この厄介で、無力にさせる疾患を患う多くの人々にとって重要である。

### 【0021】

本組合せは、以下に記載するように、その他の多くの疾病、疾患、及び、症状を処置するのにも有用である。多くの場合、ここで挙げられる疾病は、International Classification of Disease第9版(I C D)、または、American Psychiatric Associationにより公表されるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders改定第3版(D S M)に分類されている。このような場合、I C D、または、D S Mのコード番号を以下では、読者の便宜のため付与した。

鬱病, I C D 296.2 & 296.3, D S M 296, 294.80, 293.81, 293.82, 293.83, 310.10, 318.00, 317.00

偏頭痛

痛み、特に神経障害性の痛み

病的飢餓, I C D 307.51, D S M 307.51

月経前症候群、または、黄体期症候群, D S M 307.90

アルコール中毒, I C D 305.0, D S M 305.00 & 303.90

タバコの濫用, I C D 305.1, D S M 305.10 & 292.00

恐慌性障害, I C D 300.01, D S M 300.01 & 300.21

不安症, I C D 300.02, D S M 300.00

外傷後症候群, D S M 309.89

記憶喪失, D S M 294.00

加齢による痴呆, I C D 290

社会的恐怖症, I C D 300.23, D S M 300.23

注意欠陥多動障害, I C D 314.0

破壊的行動疾患, I C D 312

衝動制御疾患, I C D 312, D S M 312.39 & 312.34

境界パーソナリティー疾患, I C D 301.83, D S M 301.83

慢性疲労症候群

早漏, D S M 302.75

勃起不全, D S M 302.72

神経性無食欲症, I C D 307.1, D S M 307.10

睡眠障害, I C D 307.4

内閉症

無言症

抜毛癖

#### 【0022】

本明細書中の「性的不全」という用語は性機能の減少、または、性的な関心、若しくは、欲望の減少、または、性機能の減少、及び、性的な関心、若しくは、欲望の両方の減少を表す。例えば、性的不全は以下の症状、単独、または、いずれかの組合せを含む；性的に興奮する能力の減少、オルガスムを達成する時間の遅延の増加、オルガスムの達成の不能、勃起する、または、勃起を維持する男性の能力の減少、勃起する男性の能力の欠失、リビドーの減退等。

#### 【0023】

「性的不全」という用語に、「物質誘導性的不全」が含まれることが理解される。「物質誘導性的不全」という用語は、D S M - I V <sup>TM</sup>, American Psychiatric Associationの第519～521頁(1994年)(該文献は本明細書の一部を構成する)に定義されるように、顕著な悩み、または、個人間関係の障害となる臨床的に明らかな性的不全を表す。性的不全は、物質の直接的な生理学的効果により完全に説明されると判断される(即ち、薬物濫用、薬物療法、または、毒素への曝露)。さらに、物質誘導性でない性的不全については、性的不全はよく説明されていない。

#### 【0024】

従って、性的不全の改善とは、性機能の増加、または、性的関心、若しくは、

欲望の増加、または、性機能の増加、及び、性的関心、若しくは、欲望の増加の両方があったことを意味する。例えば、性的不全の改善は以下の症状を単独、または、いずれかの組合せで含む；性的に興奮する能力の増加、オルガズムを達成する遅延時間の減少、勃起する、または、勃起を維持する男性の能力の増加、リビドーの増加等。

#### 【0025】

本明細書中の「胃腸における副作用」とは、これらに限定されるわけではないが、悪心、嘔吐、若しくは、下痢、または、それらのいずれかの組合せを含む。

#### 【0026】

### 投与

最終分析において、本発明で用いられる薬物の用量は、症例を扱う医師により薬物、薬物の組合せの臨床試験で決定された特性、及び、医師が処置を行っている以外の患者の疾病を含めた患者の体質についての知識に基づいて設定されなければならない。本明細書中の「有効量」という用語は、診断される、または、鬱病の処置等の特定の処置を受ける患者において所望の効果を示す化合物の量、または、用量である。用量の一般的な概要、及び、いくつかの好ましい用量を明細書中に示す。幾つかの薬物の用量ガイドラインを別々に示す。いずれかの所望の組合わせのためのガイドラインを作成するため、各成分薬物のガイドラインを選択することができる。

ザトステロン： 約0.25～200mgを日に1回；好ましくは、約0.5～100mgを日に1回；より好ましくは約0.5～50mgを日に1回；そして、最も好ましくは約0.5～10mgを日に1回。

オランザピン： 約0.25～200mgを日に1回；好ましくは、約1～40mgを日に1回；より好ましくは約2.5～30mgを日に1回；そして、最も好ましくは約5～25mgを日に1回。

フルオキセチン： 約1～80mgを日に1回；好ましくは、約10～40mgを日に1回；病的飢餓、及び、強迫神経症では好ましくは約20～80mgを日に1回。

デュロキセチン： 約1～30mgを日に1回；好ましくは、約5～20mgを日に1回。

ベンラファキシン： 約10～150m gを日に1～3回；好ましくは、約25～125m gを日に3回。

ミルナシプラン： 約10～100m gを日に1～2回；好ましくは、約25～50m gを日に2回。

シタロプラム： 約5～50m gを日に1回；好ましくは、約10～30m gを日に1回。

フルボキサミン： 約20～500m gを日に1回；好ましくは、約50～300m gを日に1回。

パロキセチン： 約20～50m gを日に1回；好ましくは、約20～30m gを日に1回。

セルトラリン： 約20～500m gを日に1回；好ましくは、約50～200m gを日に1回。

#### 【0027】

より一般的には、上記ガイドラインに従って、第1成分、及び、第2成分の用量を選択することにより本発明を組合せを作成するであろう。

#### 【0028】

本明細書中の「患者」という用語は、イヌ、ラット、マウス、ヒト等の温血動物を表す。好ましい患者はヒトである。

#### 【0029】

本発明の補助的治療は、第1成分を、第2成分と共に、体内で同時にそれら化合物の有効レベルを達成するいずれかの方法により投与することにより行われる。関係する全ての化合物は経口的に利用可能であり、通常、経口投与され、従って、補助的組合せの経口投与が好ましい。それらは一緒に投与、単一用量形体で、または、別々に投与され得る。

#### 【0030】

しかしながら、経口投与は唯一の経路ではなく、唯一の好ましい経路でもない。例えば、経皮投与が、経口薬物を取り込みするのを忘れ勝ち、または、好まない患者にとっては非常に望ましいかも知れない。特定の状況下では、1つの薬剤を、経口等の1つの経路で投与し、もう一方を経皮的、皮膚を通して、静脈内、

筋肉内、鼻腔内、または、直腸内経路により投与し得る。投与経路は、薬物の物理的特性、並びに、患者、及び、介護人の便宜により限定されるが、いずれの方法に変更してもよい。

### 【0031】

補助的組合せを、単一の医薬組成物として投与することができ、従って、両方の化合物を包含する医薬組成物は、本発明の重要な態様である。このような組成物は医薬的に許容されるいずれの物理的形体をも取り得るが、経口で用いることができる医薬組成物が特に好ましい。このような補助的医薬組成物は、各化合物の有効量を含み、ここで有効量は投与される化合物の日用量に関連する。各補助的用量単位は、全化合物の日用量を含み得、または、用量の3分の1等の日用量の一部分を含み得る。代りに、各用量単位は、化合物の1つの全用量、及び、もう一方の化合物の用量の一部分を含み得る。このような場合、患者は毎日、組合せ用量単位の1つ、そして一方の化合物のみを含む1、または、それ以上の単位を取り込みする。各用量単位に含まれる各薬剤の量は、治療に選択された薬物の本体、及び、その補助的治療がどの適応症に行われるか等の他の要因に依存する。

### 【0032】

補助的医薬組成物の不活性成分、及び、製剤方法は、本発明の組合せについて以外は従来のものである。ここでは、医薬科学で用いられる通常の製剤方法を用い得る。錠剤、咀嚼錠剤、カプセル、溶剤、非経口溶剤、鼻腔内スプレー、または、粉剤、トローチ、坐剤、経皮パッチ、及び、懸濁剤を含む全ての一般的な型の組成物を用いることができる。一般に、組成物は全体で約0.5%～約50%の化合物を、所望の用量、及び、用いられる組成物の型に依存して含む。しかしながら、化合物の量は最も有効な量として規定され、即ち、このような処置を必要とする患者における所望の用量を提供する各化合物の量である。補助的組合せの活性は、組成物の性質に依存しないので、組成物は簡便性、及び、経済性のみにより選択され、製剤される。いずれの組合せも組成物のいずれの所望の形体に製剤され得る。異なる組成物について多少議論し、続いて、いくつかの典型的な製剤について議論する。

### 【0033】

カプセルは、化合物を適当な希釈剤と混合し、混合物の適当量をカプセルに満たすことによって製造される。通常の希釈剤には、多くの異なる種類の澱粉、粉末化セルロース、特に結晶性、及び、微結晶性セルロース、フルクトース、マンニトール、及び、ショ糖等の糖、穀物小麦粉、並びに、類似の食用の粉末等の不活性の粉末物質が含まれる。

#### 【0034】

錠剤は直接的な圧縮、湿式造粒、または、乾式造粒により製造される。それらの製剤は、一般に希釈剤、結合剤、潤滑剤、及び、崩壊剤を化合物と共に包含する。典型的な希釈剤には、例えば、種々の型の澱粉、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム、若しくは、硫酸カルシウム、塩化ナトリウム等の無機塩、並びに、粉末化した糖が含まれる。粉末化したセルロース誘導体もまた有用である。典型的な錠剤結合剤は、澱粉、ゼラチン、並びに、ラクトース、フルクトース、グルコース等の糖等である。天然、及び、合成ゴムも適当であり、アラビアゴム、アルギナート、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が含まれる。ポリエチレングリコール、エチルセルロース、及び、ワックスもまた結合剤とし成り得る。

#### 【0035】

潤滑剤は、錠剤製剤中で錠剤、及び、パンチ(punches)がダイ中で固着するのを防ぐのに必要である。潤滑剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、及び、硬化植物油等の滑りやすい固体等から選択される。

#### 【0036】

錠剤崩壊剤は、湿らせると膨張し錠剤を壊し、化合物を放出する。それらには、澱粉、粘土、セルロース、アルギン、及び、ゴムが含まれる。より具体的には、例えば、トウモロコシ、及び、ジャガイモ澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木質セルロース、粉末化天然海綿、カチオン交換樹脂、アルギニン酸、ゲアールガム、カンキツ属パルプ、並びに、カルボキシメチルセルロースを用い得、同様に、ラウリル硫酸ナトリウムを用いることができる。

#### 【0037】



腸溶性製剤をしばしば、胃の強い酸成分から活性成分を保護するのに用いることができる。このような製剤は、酸性環境で不溶性で、そして、塩基性環境で可溶性ポリマーのフィルムで固体の用量形体をコートすることにより作られる。フィルムの実例は、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸ビニルフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。デュロキセチン、及び、デュロキセチンを含有する組合せを腸溶性組成物として製剤することが好ましく、さらに好ましいのはそれらを腸溶性ペレットとして製剤することである。

#### 【0038】

好ましいデュロキセチン製剤は、a)デュロキセチン、及び、医薬的に許容される賦形剤、b)場合により分離層、c)酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAS)、及び、医薬的に許容される賦形剤を含む腸溶性層、d)場合により仕上げ層を含むペレット製剤である。この腸溶性製剤は、米国特許第5,508,276号に記載される。該特許文献は本明細書の一部を構成する。

#### 【0039】

錠剤はしばしば、香味量、及び、シーラントとして糖で被覆される。化合物はまた、大量のマンニトール等のよい味の物質を製剤中で用いることにより、現在ではよく確立されたプラクティスであるように、咀嚼錠剤として製剤することができる。直ちに溶解する錠剤様製剤もまた、患者が用量形体を飲み尽くし、或る患者にとっては煩わしい固形物を飲み込む困難性を避けるために、現在では頻繁に用いられる。

#### 【0040】

組合わせを坐剤として投与するのが望ましい場合、通常ベースを用いることができる。ココアバターが伝統的な坐剤ベースであり、融点をやや上げるためにワックスを添加することにより改変し得る。特に、種々の分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性坐剤ベースがまた、広く使用される。

#### 【0041】

経皮パッチは、最近評判がよくなってきた。典型的には、それらは薬剤が溶解、または、部分的に溶解し、組成物を保護するフィルムにより皮膚と接触するよ

う保たれた樹脂組成物を含む。最近では、当分野において多くの特許が出されてきた。他の、より複雑なパッチ組成物、特に無数の薬剤が浸透作用により供給される無数の孔の貫通した膜を有するものも用いられている。

### 【0042】

以下の典型的な処方は、医薬科学者の関心、及び、情報用に提供される。

### 【0043】

#### 製剤例 1

ハードゼラチンカプセルを以下の成分を用いて製造する：

	<u>量(mg／カプセル)</u>
ザトステロン	25mg
フルオキセチン、ラセミ体、塩酸塩	20
澱粉、乾燥	150
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
総量	210mg

### 【0044】

#### 製剤例 2

錠剤を以下の成分を用いて製造する：

	<u>量(mg／カプセル)</u>
ザトステロン	10mg
フルオキセチン、ラセミ体、塩酸塩	10
セルロース、微結晶	275
二酸化シリコン、燻蒸	10
ステアリン酸	<u>5</u>
総量	310mg

### 【0045】

#### 製剤例 3

カプセルを以下のように製造する：

ザトステロン	70mg
フルオキセチン、ラセミ体、塩酸塩	30mg

澱粉	39m g
微結晶セルロース	39m g
ステアリン酸マグネシウム	<u>2m g</u>
総量	180m g

【0046】

製剤例 4

坐剤を以下のように製造する：

ザトステロン	75m g
(+)-デュロキセチン、塩酸塩	5m g
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2,000m g</u>
総量	2,080m g

活性成分をNo.60のU.S.篩を通し、予め必要最小限の熱により融解した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁する。その後、混合物を名目上2g容量の坐剤鑄型に流し込み、冷却する。

【0047】

製剤例 5

懸濁剤を以下のように製造する：

ザトステロン	20m g
セルトラリン	100m g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50m g
シロップ	1.25m l
安息香酸溶液	0.10m l
香料	所望量
色素	所望量
精製水で総量	5m l に

活性成分をNo.45のU.S.篩を通し、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び、シロップと混合し滑らかなペーストを形成する。安息香酸溶液、香料、及び、色素を水の一部で溶解し、攪拌しながら添加する。適当量の水をその後、所望の容量とするのに添加する。

【0048】

製剤例6

静脈内用の製剤を以下のように製造することができる：

ザトステロン	20m g
パロキセチン	25m g
等張塩水	1,000m l

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US99/10092
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : A61K 31/55, 31/44, 31/415, 31/445, 31/34, 31/15, 31/135 US CL : 514/220, 304, 397, 321, 323, 469, 640, 649, 657 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/220, 304, 397, 321, 323, 469, 640, 649, 657 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,973,594 A (TYERS) 27 November 1990, see the abstract.	1-13
Y	The Merck Index - 11th Edition. Edited by BUDAVARI, SUSAN, Rahway, New Jersey: Merck & Co., Inc., 1989, page 655.	1-13
Y	Database DRUGU on STN, Derwent Information Ltd., No. 91-33754, FULLER, R.W. 'Role of Serotonin in Therapy of Depression and Related Disorders,' abstract, J. Clin. Psychiatry, 52(5) Suppl., 52-57, 1991.	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other pub documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 AUGUST 1999		Date of mailing of the international search report 19 OCT 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer WILLIAM JARVIS Telephone No. (703) 305-1235 JOYCE BRIDGERS PARALEGAL SPECIALIST CHEMICAL MATRX

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US99/10092

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Database BIOSIS on STN, Biological Abstracts Service, No. 1994-504123, MIYATA, K. et al. 'Serotonin (5-HT)-3 receptors: Antagonists and their pharmacological profiles,' abstract, Folia Pharmacologica Japonica, 1994, 104(3), 143-152.	1-13
Y	Database DRUGU on STN, Derwent Information Ltd., No. 97-45747, MILLER, D. D. et al. 'Effect of Antipsychotics on regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography,' abstract, Neuropsychopharmacology, 1997, 17(4), 230-240.	1-13
Y	Database Medline on STN, US National Library of Medicine (Bethesda, MD, USA), No. 98170902, WEISLER, R. H. et al. 'Adjunctive use of olanzapine in mood disorders: five case reports,' abstract, Annals of Clinical Psychiatry, December 1997 9(4) 259-262.	1-13
Y	Database DRUGU on STN, Derwent Information Ltd., No. 97-44995, DEVANE, C. L. et al. 'Fluvoxamine-induced theophylline toxicity,' abstract, American Journal of Psychiatry, 1997, 154(9), 1317-1318.	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US99/10092

## B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS, STN (REG, CA, BIOSIS, MEDLINE, DRUGU, EMBASE)

search terms: depression, 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist (zatecsetron, clemzapine, ondansetron, etc.), serotonin reuptake inhibitor (fluoxetine, venlafaxine, etc.)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K	31/381	A 6 1 K	31/381
	31/4178		31/4178
	31/439		31/439
	31/44		31/44
	31/4525		31/4525
	31/5513		31/5513
A 6 1 P	25/24	A 6 1 P	25/24
//(A 6 1 K	31/439	(A 6 1 K	31/439
	31:133)		31:133)
(A 6 1 K	31/439	(A 6 1 K	31/439
	31:343)		31:343)
(A 6 1 K	31/439	(A 6 1 K	31/439
	31:15)		31:15)
(A 6 1 K	31/439	(A 6 1 K	31/439
	31:4525)		31:4525)
(A 6 1 K	31/439	(A 6 1 K	31/439
	31:13)		31:13)
(A 6 1 K	31/439	(A 6 1 K	31/439
	31:381)		31:381)
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, G E, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, I S, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, M N, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, Z A, ZW		
(72)発明者	ゲイリー・デニス・トレフソン アメリカ合衆国46236インディアナ州イン ディアナポリス、ダイヤモンド・ポイント 9052番		



F ターム(参考) 4C084 AA20 MA52 NA06 ZA121  
ZA122 ZC022 ZC142 ZC422  
4C086 BA06 BB02 BC21 CB05 CB15  
CB16 CB30 GA02 GA07 MA02  
MA04 MA52 NA06 ZA12  
4C206 AA01 AA02 FA14 FA21 FA29  
MA02 MA04 MA13 MA14 MA17  
MA72 NA06 ZA12